

Title	Change of salivary stress marker concentrations during pregnancy : Maternal depressive status suppress changes of those levels
Author(s)	坪内, 弘明
Citation	
Issue Date	
oaire:version	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/59065">https://hdl.handle.net/11094/59065</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> 大阪大学の博士論文について <a href="#">ご参照</a> ください。

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏 名	つば 坪 うち 内 ひろ 弘 あき 明
博士の専攻分野の名称	博 士 (医学)
学 位 記 番 号	第 2 5 1 5 1 号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 24 年 3 月 22 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第2項該当
学 位 論 文 名	Change of salivary stress marker concentrations during pregnancy: Maternal depressive status suppress changes of those levels (妊娠期間における唾液中ストレスマーカー濃度の変化：抑うつ状態は、 それらのレベルを抑制する)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 木村 正 (副査) 教 授 大 菌 恵一 教 授 磯 博康

## 論 文 内 容 の 要 旨

### 〔 目 的 〕

妊婦は、妊娠中様々なストレスに曝されている。諸外国では、母体の精神的ストレスが、妊娠中、切迫早産・子宮内胎児発育遅延・胎児奇形などの悪影響を及ぼすことが多く報告されており、産科医も母体のストレス量を把握することは重要だと思われる。今までストレスの定量化は困難であったが、近年は唾液中のコルチゾール及び chromogranin A (CgA) がストレス量の指標として用いられるようになってきた。さらには、特にコルチゾールにおいて、慢性ストレス下における morning rise の消失や、短期的ストレスに対する応答反応の低下など、その動態についての興味深い報告が相次いでいる。そこで我々は、妊娠期間中においてのこれらストレスマーカーの推移を調べると共に、高ストレスグループと正常グループとで、それらにどのような変化があるのかを明らかにすることを目的とした。

### 〔 方 法 なら び に 成 績 〕

十分なインフォームドコンセントの下、当院通院中の69人の妊婦に対し、妊娠初期 (10-12週)、中期 (20-22週)、後期 (30-32週)、term (37-39週)、産褥1ヶ月の5ポイントで母体唾液を採取し、コルチゾール及びCgAを測定した。69人中、初産婦は31人、1経産は34人、2経産以上は4人であった。ステロイドを経口摂取している妊婦や、母体合併症、胎児奇形を有する者は除外した。唾液は朝食後2時間以上経過した後、10時から11時の間に採取した。

妊娠中期にはgeneral health questionnaire (GHQ) 28及びツアンの自己評価式抑うつ尺度 (SDS) 質問表を用い、アンケートによるストレス評価をあわせて施行した。SDSは20アイテムからなるアンケートで、それをスコア化したものはうつ症状のレベルを調べるのに適しており、日本においてもこれを用いた様々な報告がなされている。GHQ28は包括的健康度を示す指標で、プライマリケアや一般外来患者において、広く使用されている。この2つの質問票により、高ストレスグループと正常グループとに分類し、それぞれにおけるストレスマーカーの推移を比較した。

唾液は「サリビット」というサンプリングキットを用いて採取し、採取後速やかに2000回転、15分で遠心分離した後-80℃で凍結保存した。コルチゾール及びCgAはそれぞれイムノアッセイキット (CIRON/ YK070 Chromogranin A electro immunoassay kit) にて測定した。統計学的処理はコンピューターソフトウェア (Stat View, version 5.0) を用いた。

唾液中コルチゾール ( $\mu\text{g/dl} \pm \text{SEM}$ ) は、妊娠初期 $0.282 \pm 0.054$ 、中期 $0.693 \pm 0.094$ 、後期 $0.330 \pm 0.061$ 、term $0.452 \pm 0.069$ 、産褥期 $0.147 \pm 0.028$ であった。唾液中CgA ( $\text{pmol/mg protein} \pm \text{SEM}$ ) は初期 $1.919 \pm 0.543$ 、中期 $4.203 \pm 0.975$ 、後期 $3.617 \pm 0.715$ 、term $2.619 \pm 0.481$ 、産褥期 $1.460 \pm 0.262$ であり、共に妊娠中上昇し、産褥期には低下した。SDSスコアはGHQ28の点数と強い相関を示し、SDSスコア42点以上の抑うつ度の高い妊婦 (高ストレスグループ

ブ) は69人中17人(24.6%)であった。高ストレスグループと正常グループとでは、年齢・体重・喫煙率・経産回数・分娩週数・新生児の体重及びApgar scoreなどに差を認めなかった。2つのグループの cortisol の推移を見ると、中期・後期・termにおいて、有意に高ストレスグループの方が低値を示した。またCgAについても、妊娠中は cortisol 同様に高ストレスグループが低値を示し、さらに妊娠中の上昇も見られず平坦に推移していた。これらは慢性ストレスによって、視床下部・下垂体・副腎皮質系および視床下部・副腎髄質系が疲弊したために、本来あるべきストレスホルモンの応答が鈍化したために起こった結果と思われた。

〔 総 括 〕  
唾液中 cortisol 及び CgA は妊娠中共に上昇し、産褥期には低下した。SDS スコアと GHQ28 は強い相関を示し、SDS スコア 42 点以上の高ストレスグループの妊婦は全体の 22% であった。高ストレスグループでは正常グループと比較し、ストレスマーカーの値は共に低値を示し、特に CgA においては妊娠中の上昇もなく平坦に推移した。これらの変化は、慢性ストレスにより、視床下部－下垂体－副腎皮質・髄質のストレス応答反応が疲弊していることの現れであると考えられた。

## 論文審査の結果の要旨

【目的】唾液中ストレスマーカー（cortisol、chromogranin A (CgA)）の妊娠初期～産褥期にかけての推移及び、それらと抑うつ状態との関連性を明らかにする。

【方法】大阪大学医学部附属病院に通院中の 69 人の妊婦に対し、A:10～12w、B:20～22w、C:30～32w、D:37～39w、E:産褥 1ヶ月の 5 回唾液を採取した。cortisol は CIRON 社製 enzyme immunoassay kit を用いて測定し、CgA は矢内原研究所の YK070: human chromogranin A EIA キットを用いて測定した。また、B・E の 2 ポイントで自己評価式質問票にて抑うつ度を評価した。自己評価式質問票には、Zung's Self-rating Depression Scale (SDS) と、General Health Questionnaire-28 (GHQ-28) を用いた。

【結果】唾液中 cortisol は、妊娠中、B と D で上昇し、E には低下する、M 型の推移を示した。唾液中 CgA も、妊娠中有意に上昇し、B が最も高く、E には低下した。妊娠中 (B) の SDS score でうつ状態を示した妊婦 (depressed group) は 17/69 人 (24.6%) であり、Depressed group では、cortisol・CgA 共に B～E まで有意に低い値を示した。抑うつ状態と妊娠後との関連をみると、初産、喫煙の有無、light for dates、臍帯動脈血ガス BE と関連性のある傾向が認められた。

【結論】妊娠中抑うつ状態を示す妊婦において、HPA-axis 及び SAM-system は妊娠経過中持続的に抑制されていることを、唾液中ストレスマーカーを用いて証明した。  
上記論文内容は、学位に値するものと認める。